

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:

«Острый постстрептококковый гломерулонефрит»

Выполнила:

Ординатор 1 года

обучения, Вербицкая Е.А.

Содержание

1. Определение
2. Эпидемиология
3. Этиология
4. Патогенез
5. Морфология
6. Клинические проявления
7. Диагностика
8. Дифференциальная диагностика
9. Лечение
10. Прогноз
11. Список литературы

Определение [1]

Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПСГН) – иммунокомплексное, обусловленное перенесенной стрептококковой инфекцией заболевание, характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями в сочетании с морфологической картиной острого диффузного пролиферативного гломерулонефрита.

Эпидемиология

ОПСГН является наиболее частой причиной острого гломерулонефрита у детей. Ежегодно в мире заболевает около 470 000 человек. Частота встречаемости варьирует от 0,3 случаев на 100 000 человек в развитых странах до 28,5 случаев на 100 000 человек – в странах с низким уровнем качества жизни. [1]

Пик заболеваемости приходится на возраст 5-12 лет, риск заболевания повышен также у людей пожилого и старческого возраста (после 60 лет) [1]. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек [2].

ОПСГН встречается в виде спорадических случаев или эпидемических вспышек (реже) после инфекций, вызванных нефритогенными штаммами стрептококка группы А. Риск заболевания зависит от локализации инфекции. В частности, частота развития ОПСГН после фарингита составляет 5-10%, а после кожной инфекции – 25%. [1, 4]

ОПСГН в отличие от острой ревматической лихорадки рецидивирует крайне редко что, вероятно, объясняется формированием длительного иммунитета к нефротропным антигенам [3].

Этиология

В большинстве случаев ОПСГН развивается после стрептококковых инфекций, вызванных нефритогенными штаммами бета-гемолитического стрептококка группы А. Наиболее часто это фарингеальная локализация (фарингит, ангина, скарлатина) или стрептодермия, но возможны и другие варианты инфекционного процесса: отит, лимфаденит и др. Нефротропные серотипы этого вида стрептококка включают М-типы 1, 4, 12 (вызывают ОПСГН после фарингитов), 2, 49, 55, 57, 60 (вызывают ОПСГН после кожных инфекций), а также 3, 18, 25, 31, , 52, 56, , 59 и 61. [1, 4]

Патогенез

Существует 3 гипотезы патогенеза ОПСГН [4].

1. Развитие болезни происходит в результате отложения в гломерулах циркулирующих иммунных комплексов, в состав которых входит стрептококковый антиген.
2. Первичная фиксация стрептококкового антигена в гломерулярной базальной мембране и/или мезангиуме с последующим образованием иммунных комплексов *in situ*.
3. Фиксация стрептококкового антигена в почечной ткани с развитием феномена молекулярной мимикрии с перекрестным взаимодействием антител с гломерулярными структурами.

В настоящее время в качестве наиболее вероятного патогенетического механизма ОПСГН рассматривают отложение антигенов нефритогенных штаммов стрептококков в клубочках почек и связывание их с аутоантителами с образованием иммунных комплексов *in situ* и активацией комплемента [1].

Природа стрептококковых антигенов до конца не установлена. На протяжении многих лет роль нефротропного антигена при ОПСГН отводили М-протеину. В последние годы активно обсуждается значение таких антигенов стрептококка, как нефритассоциированный рецептор плазминового комплекса (англ. nephritis-associated plasmin receptor, NAPIr), стрептококковый пирогенный экзотоксин В (SpeB) и его предшественник зимоген. Доказано, что эти протеины обладают аффинностью к гломерулярным структурам, индуцируют альтернативный путь активации комплемента, усиливают экспрессию молекул клеточной адгезии, связываются с плазмином и увеличивают его протеолитическую активность. [1, 4]

При активации каскада комплемента образуются хемотаксический плазмоактивированный С5а-белок и медиаторы воспаления тромбоцитарного происхождения. Различные виды цитокинов и другие иммунные факторы запускают воспалительный ответ, проявляющийся клеточной пролиферацией и отеком сосудистого пучка клубочка. [5]

В развитии воспаления и повреждения ткани существенную роль играют также изоферменты стрептококка, обладающие токсическими и антигенными свойствами, в частности, стрептолизины О и S, а также стрептокиназа, протеины, дезоксирибонуклеазы В (ДНКазы В) и др.. В клеточной мембране стрептококка имеется М-протеин, обладающий антигенными свойствами, который повышает устойчивость стрептококка к фагоцитозу. Стрептолизины О и S способны лизировать ткань, что обуславливает фиксацию иммунных комплексов в органах. Так, при ОГН, возникающем в результате воздействия нефритогенных штаммов стрептококка группы А, продуцируются белки —

эндострептолизины, имеющие выраженное сродство со структурами почечных клубочков. При попадании в кровоток эндострептолизины связываются с участками клубочков, что приводит к активации комплемента и формированию иммунных комплексов с последующим повреждением эндотелия капилляров клубочков. Наряду с этим, при ОГН происходит активация системы гемостаза и развитие локального внутрисосудистого свертывания с образованием микротромбоза в капиллярах клубочков. [5]

По мере увеличения сроков заболевания начинает неуклонно увеличиваться число мезангиоцитов, вырабатывающих α -гладкомышечный актин. Мезангий инфильтруется нейтрофилами и моноцитами, одновременно нейтрофилы способствуют продукции цитокинов, что усиливает приток других клеточных элементов в мезангиальную зону. Повреждение клубочков при ОГН также реализуется нейраминидазой стрептококков, которые откладываются в неповрежденных клубочках и связываются с анти-IgG-антигенами, с последующим формированием иммунных комплексов, повреждающих почечную ткань. В патогенезе ОГН при запуске механизмов пролиферации в почечных клубочках и активации C3-фракции комплемента установлена роль мембранных антигенов М-типа, эндотоксина D, эритрогенного экзотоксина В и токсинов бета-гемолитического стрептококка. [5]

Одновременно происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит, в свою очередь, к задержке натрия и воды и вазоконстрикции почечных артериол. Ангиотензин (АТ) II, оказывая мощное вазоконстрикторное, антинатрийуретическое действие, способствуют активному апоптозу гломерулярных клеток, в первую очередь мезангиоцитов и эндотелиоцитов. С другой стороны, при ОГН активируется также апоптоз подоцитов в результате внутрипочечной гиперпродукции АТ II, что в свою очередь приводит к потере подоцитов с последующей активацией механизмов эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировки. Подоциты теряют нормальную структуру цитоскелета, клеточную полярность, межклеточные контакты. Подоциты становятся подвижными, что приводит к их усиленному слущиванию с базальной мембраны и развитию подоцитурии. Подобно фибробластам, трансдифференцированные подоциты приобретают способность продуцировать матриксные белки (фибронектин, коллаген и др.), ускоряя формирование хронизации ОГН и развитие гломерулосклероза. Кроме того, подоциты экспрессируют минералокортикоидные рецепторы, необходимые для связи с альдостероном, в результате чего риск хронизации ОГН увеличивается. Под воздействием АТ II подоциты продуцируют также и провоспалительные цитокины с последующим формированием нефросклероза. Эти данные вполне могут объяснить

достижение протеинурии нефротического уровня и быстрое снижение почечной функции при некоторых вариантах течения ОГН. [5]

Таким образом, под воздействием вышеуказанных патогенетических механизмов происходит прогрессирующее ухудшение функции почек со снижением клубочковой фильтрации, уменьшением экскреции соли и воды, что приводит к появлению отеков, артериальной гипертензии, анемии и симптомам энцефалопатии. [5]

Морфология

При световой микроскопии выявляют диффузный пролиферативный гломерулонефрит с преимущественно эндокапиллярной пролиферацией и большим количеством нейтрофилов. Окраска трихромом позволяет в некоторых случаях обнаружить субэпителиальные отложения в виде «горбов». [1]

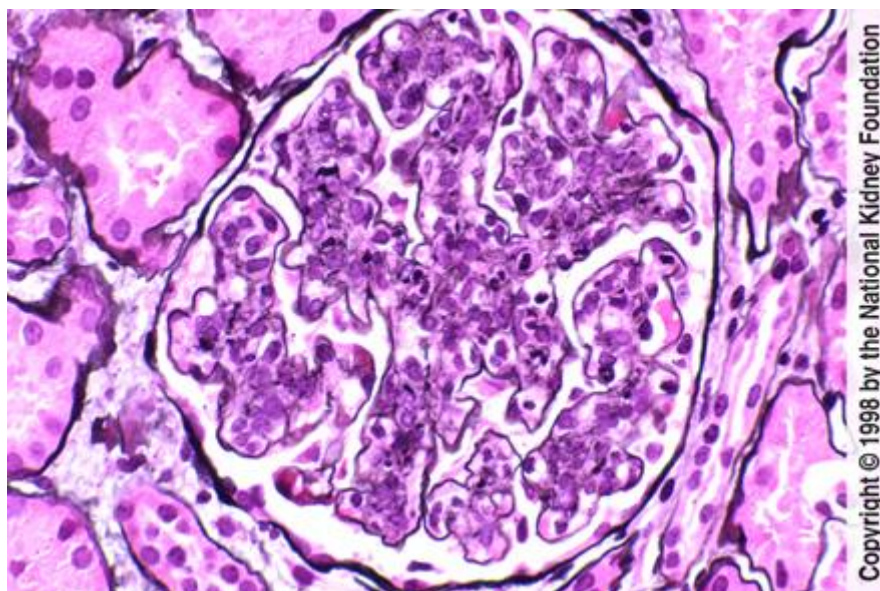


Рисунок 1. Постинфекционный гломерулонефрит (повышенное содержание паренхиматозных клеток с нейтрофильной инфильтрацией). Эндотелиальное и мезангиальное повышенное содержание паренхиматозных клеток с нейтрофильной инфильтрацией (серебряное пятно Джонса, $\times 400$). [6]

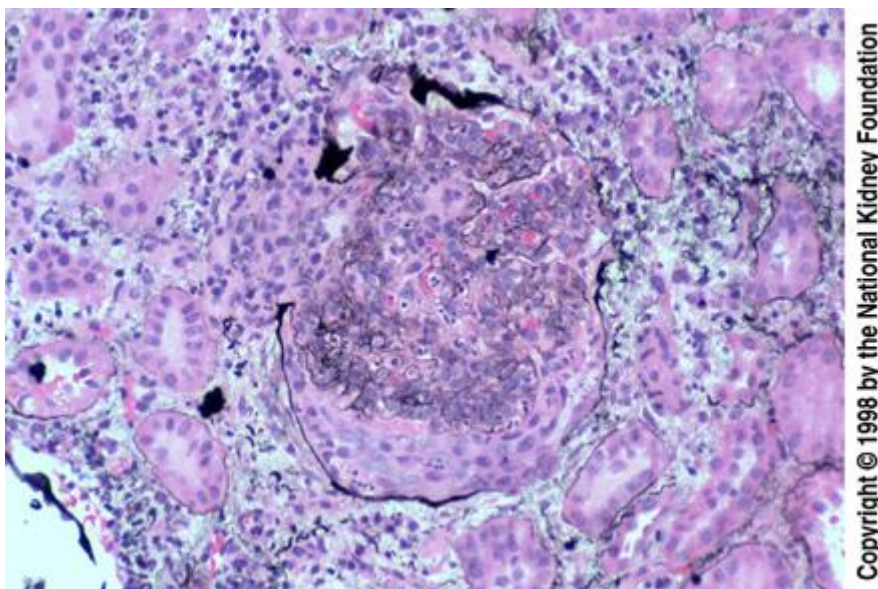


Рисунок 2. Постинфекционный гломерулонефрит (эпителиальные полумесяцы). Эпителиальные полумесяцы особенно часто встречаются при поздней биопсии, после неудачной реакции на лечение. Полумесяц имеет разрыв капсулы Боумена (серебряное пятно Джонса, $\times 200$). [6]

При иммунофлюоресцентном исследовании в мезангии и стенках капилляров клубочков выявляют депозиты иммуноглобулина G (IgG) и C3 компонента комплемента диффузного гранулярного характера. Могут присутствовать IgM, IgA, фибрин и другие компоненты комплемента. [1]

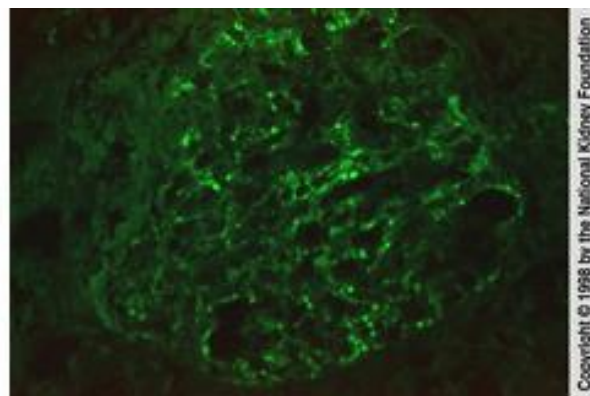
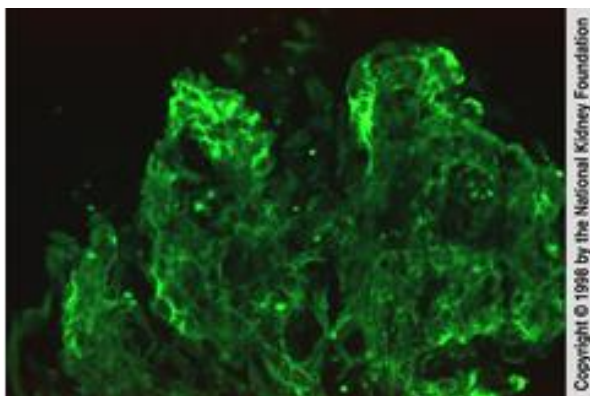


Рисунок 3. Постинфекционный гломерулонефрит (иммунофлюоресцентное окрашивание). На левом изображении иммунофлюоресцентного окрашивание с Анти-IgG свидетельствует о нерегулярных осадениях IgG в капиллярных петлях ($\times 400$). На правом изображении, иммунофлюоресцентное окрашивание анти-C3 демонстрирует рассеянное осадение гранулированного C3 в стенках капилляров ($\times 400$). [6]

При электронной микроскопии характерны субэпителиальные плотные депозиты в виде «горбов», которые, как и субэндотелиальные депозиты, представляют собой иммунные

комплексы и соответствуют обнаруживаемым при иммунофлюоресцентном исследовании отложениям IgG и C3. [1]



Рисунок 4. Постинфекционный гломерулонефрит (отложения иммунных комплексов). Отложения иммунных комплексов горбообразной формы (темно-серые) с существенным стиранием ножек и эндокапиллярной пролиферацией на трансмиссионном электронном микроскопе ($\times 11\,250$). [6]

Клинические проявления

Клиническая картина ОПСГН разнообразна: проявления варьируют от бессимптомной микрогематурии до развернутого остронефритического синдрома, характеризующегося развитием макрогематурии, отеков, артериальной гипертензии (АГ), протеинурии (от минимальной до нефротического уровня), нарушением функции почек (в том числе, быстро прогрессирующим). [1]

Характерно указание на предшествующую стрептококковую инфекцию. Длительность латентного периода ОПСГН зависит от локализации инфекции и составляет 1-3 недели после фарингита и 3-6 недель – после кожной инфекции. [1]

Таким образом, основными жалобами пациентов являются [1]:

- Отеки – основная жалоба большинства пациентов. Генерализованные отеки наблюдаются в основном у детей, для взрослых характерны отеки на лице и лодыжках. Основные причины отеков – снижение фильтрации в результате повреждения клубочков, задержка натрия. Примерно у 5-10% больных развивается

отек паренхимы почек, проявляющийся тупыми болями в пояснице, возможна визуализация отечной паренхимы почек при УЗИ.

- Уменьшение объема выделяемой мочи также связано со снижением клубочковой фильтрации, задержкой натрия и жидкости. При типичном течении ОПСГН олигурия преходящая, объем мочи увеличивается через 4-7 дней с последующим быстрым исчезновением отеков и нормализацией АД.
- Артериальная гипертензия (АГ) развивается у 50-90% больных. Выраженность АГ варьирует от мягкой до тяжелой, основная причина ее развития – увеличение объема циркулирующей крови, связанное с задержкой натрия и жидкости, а также повышение сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления. Гипертоническая энцефалопатия, застойная сердечная недостаточность – осложнения тяжелой АГ, требующие неотложной терапии.
- Гематурия – обязательный симптом ОПСГН. У 30-50% больных наблюдается макрогематурия, у остальных – микрогематурия, которая может быть единственным проявлением заболевания и сохраняться в течение многих месяцев после острого периода. В свежесобранных образцах мочи обнаруживают эритроцитарные цилиндры, а при фазово-контрастной микроскопии осадка мочи выявляется более 70% дисморфных эритроцитов, указывающее на клубочковое происхождение гематурии.

Диагностика [1]

Критериями для постановки диагноза ОПГН являются:

- Изменения в общем анализе мочи:
 - Гематурия
 - Протеинурия (может быть различной степени выраженности, однако, протеинурия нефротического уровня выявляется редко, преимущественно у взрослых)
 - Лейкоцитурия (обнаруживается примерно у 50% больных, как правило, при стерильных посевах мочи, обусловлена преимущественно лимфоцитурией, реже в сочетании с нейтрофилиурией, сохраняется в течение 1-2 недель)
 - Цилиндрурия (обнаруживают эритроцитарные, гранулярные, и лейкоцитарные цилиндры)
- Указания на предшествующую стрептококковую инфекцию:
 - документальное подтверждение стрептококковой инфекции и/или

- характерная динамика титра антистрептококковых антител (АСЛ-О, антистрептогиалуронидазы, антистрептокиназы, анти-ДНК-азы В, анти-НАД): повышение через 1 неделю после начала инфекции, с достижением пика через 1 месяц и постепенным возвращением к исходному уровню в течение нескольких месяцев.

Биопсию почки, как правило, проводят при нетипичном течении ОПСГН для исключения других возможных заболеваний, а также при позднем начале болезни без четкой связи с недавно перенесенной стрептококковой инфекцией. Показаниями к биопсии почек служат:

- мочевого синдром при персистирующем более 3-х месяцев низком уровне СЗ;
- нефротический синдром;
- прогрессирующее ухудшение функции почек (повышение уровня креатинина и/или снижение СКФ).

Дифференциальная диагностика [1]

При типичных клинико-лабораторных проявлениях и подтверждении перенесенной стрептококковой инфекции диагноз ОПСГН в большинстве случаев не вызывает сомнений. Однако при отсутствии положительной динамики, сохранении гематурии и/или артериальной гипертензии более 4-6 недель, отсутствии документального подтверждения предшествующей стрептококковой инфекции необходимо исключать другие формы гломерулонефрита.

- Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН). Клинические проявления на ранней стадии МПГН могут быть неотличимы от проявлений ОПСГН. МПГН, как правило, проявляется гематурией, артериальной гипертензией, протеинурией и гипокомплементемией, которые у некоторых пациентов возникают после ОРЗ. Однако при МПГН изменения в анализах мочи и сниженный уровень комплемента сохраняются более 4-6 недель, кроме того, возможно дальнейшее повышение уровня креатинина в крови, что не характерно для ОПСГН, при котором наблюдается обратное развитие клинических проявлений и нормализация уровней СЗ и СН50 в течение 1-2 недель.
- IgA-нефропатия. Клинические проявления часто возникают после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей, как и при ОПСГН. Для IgA-нефропатии, в отличие от ОПСГН, характерны более короткий интервал между ОРЗ и появлением гематурии (менее 5 дней), наличие эпизодов макрогематурии в анамнезе, а также повышение уровня IgA сыворотки крови.

- Вторичные гломерулонефриты в рамках системной красной волчанки (СКВ) или геморрагического васкулита имеют сходные с ОПСГН проявления. Дифференцировать их позволяют наличие системных проявлений и характерные серологические тесты. В частности, для геморрагического васкулита не характерна гипокомплементемия, а при СКВ наблюдается снижение и С3, и С4, положительные антитела к ДНК, АНФ и др.
- Другие постинфекционные ГН (ассоциированный с вирусом гепатита В, С, ГН при бактериальном эндокардите и др.) также необходимо включать в круг дифференциальной диагностики, поскольку их клинические проявления могут быть сходными с ОПСГН, но отсутствует подтверждение предшествующей стрептококковой инфекции.

Лечение [4]

В настоящее время не существует терапевтических средств, способных повлиять на патогенетические механизмы ОПСГН. Отсутствуют доказательства эффективности иммуносупрессивной терапии, показанием для которой может быть только развитие быстро прогрессирующего гломерулонефрита. В связи с этим лечение ОПСГН заключается в эрадикации инфекции и лечении острого нефритического синдрома. Антибактериальная терапия показана вне зависимости от сохранения симптомов активной инфекции к моменту диагностики гломерулонефрита, т. к. даже у пациентов с купированием инфекционного процесса может сохраняться длительное носительство патогенного стрептококка, и они могут представлять эпидемическую опасность. У таких больных в большинстве случаев достаточно пероральной терапии антибиотиками пенициллинового ряда в течение 7–10 суток. При аллергии к пенициллинам назначают макролиды.

Лечение острого нефритического синдрома направлено на купирование основных его симптомов (отеков, гипертензии, гиперкалиемии, почечной недостаточности), которые особенно выражены в первые дни болезни и обычно кратковременны. Степень тяжести этих симптомов может быть различной, и при этом необходим тщательный контроль их динамики. Поскольку отеки и артериальная гипертензия при ОПСГН в первую очередь обусловлены задержкой воды и натрия, лечение следует начинать с ограничения приема жидкости и соли, а также с назначения диуретической терапии. Наиболее эффективны в этой ситуации петлевые диуретики, хотя при скорости клубочковой фильтрации более 30 мл/мин достаточно эффективны и тиазидные диуретики. Необходимо избегать назначения калийсберегающих диуретиков в связи с существующим риском развития гиперкалиемии. Если диуретическая терапия оказывается недостаточной для контроля артериального

давления, должны быть назначены блокаторы кальциевых каналов или бета-блокаторы. Блокаторы кальциевых каналов могут способствовать задержке жидкости и отекам, поэтому при ОПСГН они должны применяться только в сочетании с диуретиками. Бета-блокаторы могут вызывать гиперкалиемию, и поэтому при их использовании необходим тщательный лабораторный мониторинг. Применять ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина при ОПСГН следует с осторожностью. Теоретически они не должны быть эффективны при гиперволемии, т. к. у таких пациентов отмечаются низкие уровни ренина и альдостерона в сыворотке.

Тем не менее интравенальное содержание ренина при ОПСГН, вероятно, повышено, и эти препараты оказывают достаточный антигипертензивный эффект. Однако их обычно не используют ввиду риска возникновения гиперкалиемии и снижения скорости клубочковой фильтрации. Для контроля гиперкалиемии обычно достаточно ограничить прием калия с пищей на протяжении нескольких дней и применить диуретики.

При развитии неконтролируемой гиперкалиемии, гиперволемии с угрозой отека легких или при значительном (более 35 ммоль/л) увеличении концентрации мочевины сыворотки необходимо проведение диализа. Потребность в диализе при ОПСГН возникает редко, и обычно на короткий период времени до появления начальных признаков ослабления активности болезни. При сохранении тяжелых симптомов почечной недостаточности показано применение 3 внутривенных пульсов метилпреднизолона и выполнение биопсии почки. В этой ситуации после получения результатов морфологического исследования принимают решение о целесообразности дальнейшей иммуносупрессивной терапии.

Прогноз [1]

Ближайший прогноз при ОПСГН, в целом, благоприятный. У детей и взрослых угрожающие жизни осложнения отечного синдрома и эклампсия встречаются редко. У пациентов пожилого возраста в остром периоде ОПСГН значительно чаще, чем в общей популяции, наблюдаются одышка, застойные явления в легких, острая сердечная недостаточность, ОПН и смерть.

Отдаленный прогноз в целом благоприятный: частота развития ТПН составляет менее 1%. У пожилых пациентов с персистирующей протеинурией прогноз хуже.

Факторами риска неблагоприятного прогноза служат:

- Быстропрогрессирующая почечная недостаточность.

- Неконтролируемая АГ.
- Длительно (более 3-6 месяцев) персистирующая протеинурия, превышающая 3 г/сут.
- Большое количество полулуний в биоптате.
- Пожилой возраст.

Список литературы:

1. Диагностика и лечение острого постстрептококкового гломерулонефрита. Клинические рекомендации. 2014 г.
2. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. А. Баранова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 768 с.
3. Dale JB, Fischetti VA, Carapetis JR, Steer AC, Sow S, Kumar R, Mayosi BM, Rubin FA, Mulholland K, Hombach JM, Schodel F, Henao-Restrepo AM. Group A streptococcal vaccines: paving a path for accelerated development. *Vaccine*. 2013;31(Suppl.2):216–222.
4. Острый постстрептококковый гломерулонефрит у детей. Каган М.Ю. Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15. № 1. С. 25-32.
5. Современное состояние этиопатогенетических, морфологических, диагностических и терапевтических аспектов острого гломерулонефрита. Муркамилов Илхом Торобекович, Сабиров И.С., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Айтбаев К.А. Архивъ внутренней медицины. 2020. Т. 10. № 3 (53). С. 198-208.
6. Atlas of Renal Pathology. <https://www.ajkd.org/content/atlasofrenalpathologyii>